bellafill™

MODE D'EMPLOI

DESCRIPTION

Bellafill est un implant composé de microsphères de polyméthacrylate de méthyle (PMMA) non résorbable de 30 à 50 microns de diamètre en suspension dans un gel porteur à base d'eau composé à 3,5 % de collagène bovin, à 92,6 % d'eau isotonique tamponnée pour injection, à 0,3 % de chlorhydrate de lidocaïne, à 2,7 % de tampon phosphate et à 0,9 % de chlorure de sodium.

INDICATIONS

Bellafill[MD] est indiqué pour la correction des sillons nasogéniens.

CONTRE-INDICATIONS

- Bellafill est contre-indiqué pour les patients affichant une réponse positive au test cutané optionnel de Bellafill. Reportez-vous aux instructions d'utilisation du test cutané optionnel de Bellafill pour des instructions complètes concernant l'administration et l'évaluation du test cutané.
- Bellafill est contre-indiqué pour les patients souffrant d'allergies graves qui se sont manifestées par des antécédents d'anaphylaxie ou de multiples allergies graves.
- Bellafill contient de la lidocaïne et est contre-indiqué pour les patients qui présentent une hypersensibilité connue à la lidocaïne.
- Bellafill contient du collagène bovin et est contre-indiqué pour les patients ayant des antécédents d'allergies aux produits de collagène bovin, y compris, mais non limité au collagène injectable, aux implants de collagène, aux éponges hémostatiques et aux sutures à base de collagène, car ces patients sont susceptibles d'avoir une hypersensibilité au collagène bovin contenu dans Bellafill.
- Bellafill est contre-indiqué pour les patients subissant ou prévoyant subir des injections de désensibilisation aux produits carnés étant donné que ces injections peuvent contenir du collagène bovin.
- Bellafill est contre-indiqué pour un usage destiné à l'augmentation des lèvres et à l'injection dans le vermillon ou dans la muqueuse humide de la lèvre.
- Bellafill ne doit pas être utilisé chez les patients qui présentent une sensibilité connue à la formation de chéloïdes ou de cicatrices hypertrophiques.

MISES EN GARDE

- L'innocuité de Bellafill lorsqu'il est utilisé dans les six mois suivants un traitement antirides au collagène, à la toxine botulique ou à une autre substance n'a pas été étudié.
- À la discrétion du médecin, un test cutané optionnel peut être effectué et évalué avant l'injection de Bellafill. Les patients montrant un test cutané positif ou un deuxième test cutané ambigu ne devraient pas être considérés comme des candidats au traitement. Les patients qui au départ montrent une concentration sérique d'IgG anticollagène bovin en dehors de la plage de valeurs normales ne devraient pas être considérés comme des candidats au traitement. Reportez-vous aux instructions d'utilisation du test cutané de sensibilité au collagène Bellafill.
- Bellafill ne doit pas être implanté dans les vaisseaux sanguins. L'implantation de Bellafill dans les vaisseaux dermiques peut provoquer une occlusion vasculaire, un infarctus ou des phénomènes emboliques.
- L'utilisation de Bellafill sur des sites spécifiques où un processus inflammatoire actif (éruptions cutanées comme des kystes, des boutons, des rougeurs ou de l'urticaire) ou une infection est présente devrait être reportée jusqu'à ce que le processus inflammatoire soit contrôlé.
- Les patients qui consomment des substances qui interfèrent avec la fonction plaquettaire ou sont affectés de toute condition qui réduit la coagulation peuvent présenter des ecchymoses ou des saignements au site d'injection.
- Des granulomes, des bosses et un gonflement ont été rapportés chez moins de 0,01 % des patients du groupe Bellafill et peuvent se former des années après l'injection. Les granulomes, les bosses et le gonflement se résorbent fréquemment avec le temps ou avec un traitement.

PRÉCAUTIONS

- Bellafill contient des microsphères de PMMA non résorbable. L'implantation est permanente et ne sera pas inversée sans excision.
- L'innocuité de Bellafill pour une utilisation pendant une grossesse, chez les femmes qui allaitent ou chez les individus de moins de 18 ans n'a pas été établie.
- Bellafill est conditionné dans des seringues et des boîtes scellées. L'embout de la seringue est scellé avec un capuchon inviolable. Ne pas utiliser si le sceau sur l'emballage ou la seringue est brisé ou enlevé. Ne pas restériliser.
- La sécurité de l'injection de quantités supérieures à 3,5 cm^3 par site de traitement ou 8,9 cm^3 au total n'a pas été établie.
- Comme pour toute intervention transcutanée, l'injection de Bellafill comporte un risque d'infection. Les précautions habituelles associées aux produits injectables doivent être respectées.
- L'utilisation de Bellafill chez les patients suivant un traitement de luminothérapie aux UV n'a pas été étudiée.
- L'utilisation de Bellafill chez les patients suivant un traitement immunosuppresseur n'a pas été étudiée.
- L'utilisation de Bellafill chez les patients souffrant de maladies cutanées atrophiques ou qui ont la peau mince ou flasque n'a pas été étudiée et les résultats cosmétiques pour ces patients sont inconnus.
- L'innocuité à long terme, au-delà d'un an, de Bellafill n'a pas été établie.
- Après utilisation, les seringues et les aiguilles de traitement peuvent être potentiellement contaminées. Manipulez-les en conséquence et éliminez-les en conformité avec les pratiques médicales acceptées et les lois et les exigences locales, provinciales et fédérales.
- Bellafill a une apparence opaque et de couleur blanc cassé. Dans le cas où le contenu d'une seringue montre des signes de séparation ou apparaît transparent (comme de l'eau), ne pas utiliser la seringue et aviser Suneva Medical immédiatement. Appelez le +1 (858) 550-9999.

EFFETS INDÉSIRABLES

Tous les effets indésirables (EI), y compris ceux attribués et non attribués au traite ment, qui ont été rapportés chez les sujets du groupe Bellafill ou du groupe de contrôle dans les études américaines à une incidence de 1 % ou plus sont présentés ci-dessous par ordre décroissant en fonction de la fréquence dans le groupe Bellafill.

TABLEAU 1 EFFETS INDÉSIRABLES SIGNALÉS À UNE INCIDENCE DE 1 % OU PLUS DANS LES ESSAIS CLINIQUES AMÉRICAINS DE BELLAFILL

Effet	Nombre d'occurrences de l'effet (Occurences de l'effet/sujets traités, %)		
	Bellafill[1] n = 285	Bellafil[2] n = 106	Bellafil[3] n = 123
Bosse au point d'injection plus d'un mois après l'injection	13 (4,6)	-	4 (3,3)
Gonflement ou une rougeur persistante	10 (3,5)	3 (2,8)	13 (10,6)
Augmentation de la sensibilité	5 (1,8)	2 (1,9)	-
Éruptions cutanées et démangeaisons plus de 48 heures après l'injection	4 (1,4)	-	2 (1,6)
Réactions de sensibilisation	-	-	6 (4,9)
Abcès	-	-	3 (2,4)
Visibilité de la zone de ponction	-	-	2 (1,6)

[1] Auprès de 128 sujets Bellafill dans l'étude contrôlée et 157 sujets dans une étude ouverte; suivis pendant un an après l'implantation.
[2] Auprès de 106 sujets de contrôle qui ont reçu Bellafill dans la phase croisée de l'étude contrôlée et ont été suivis pendant six mois après l'implantation.
[3] Auprès de 123 sujets ayant reçu le traitement de contrôle dans l'étude contrôlée et ont été suivis pendant six mois après l'implantation.
[4] Le traitement de contrôle de l'étude était un implant de collagène offert commercialement (Zyplast[MD]).

Aucun effet indésirable systémique n'a été rapporté avec une incidence de 1 % ou plus. Un effet indésirable grave (granulome ou élargissement de l'implant) et 14 effets indésirables modérés (gonflement ou rougeur persistante, bosses au site d'injection plus d'un mois après l'injection, vision floue, symptômes pseudogrippaux, abcès, granulome ou élargissement de l'implant, pelade) ont été signalés par des sujets Bellafill. Neuf effets indésirables graves (bosses au site d'injection plus d'un mois après l'injection, abcès, infections, granulome ou élargissement de l'implant, réactions de sensibilisation, sensibilité accrue, gonflement ou rougeur persistante) et 12 effets indésirables modérés (gonflement ou rougeur persistante, éruptions cutanées, démangeaisons plus de 48 heures après l'injection, réactions de sensibilisation, bosses au site d'injection plus d'un mois après l'injection, visibilité de la zone de ponction, abcès) ont été signalés par des sujets de contrôle.

Voici les effets indésirables localisés rapportés chez les sujets Bellafill à une incidence de moins de 1 % dans les études américaines, qu'il ait ou non été déterminé qu'ils étaient liés à l'implant : réactions de sensibilisation, abcès, visibilité de la zone de ponction, vision floue, symptômes pseudogrippaux, récurrence d'un herpès labial existant, granulome ou élargissement de l'implant, lésions acnéiformes, sensibilité occasionnelle, rougeurs et capillaires visibles, pelade et peau sèche. Les effets indésirables systémiques rapportés avec une incidence de moins de 1 % ont été des oppressions thoraciques bénignes et des évanouissements. On a diagnostiqué un cancer du sein chez un sujet qui a été jugé par l'expert clinique comme n'étant pas lié à l'implant.

Pour les sujets de contrôle, les effets indésirables localisés rapportés avec une incidence de moins de 1 %, qu'ils soient ou non lié à l'implant, ont été une sensibilité accrue, des symptômes pseudogrippaux, un granulome ou l'élargissement de l'implant, une infection et une réaction acnéiforme. Un sujet est mort d'un traumatisme non lié à l'implant.

Ce qui suit est un résumé de la durée des effets indésirables signalés durant plus de deux semaines chez les sujets Bellafil (n = 391 sujets) dans les études américaines : bosses au site d'injection plus d'un mois après l'injection (n = 12 événements), la durée varie de quatre semaines jusqu'à non résolus après 26 semaines; enflure ou rougeur persistante (n = 8 événements), la durée varie de cinq semaines jusqu'à non résolus après 26 semaines; sensibilité accrue (n = 7 événements), la durée varie de quatre semaines jusqu'à non résolus après 26 semaines; éruptions cutanées et démangeaisons (n = 2 événements), la durée varie de trois à six semaines; réactions de sensibilisation (n = 2 événements), la durée varie de 19 semaines jusqu'à non résolus après 26 semaines; visibilité du site de ponction (n = 1 événement), la durée a été de 13 semaines; granulome ou élargissement de l'implant (n = 4 événements), la durée varie de 10 semaines jusqu'à non résolus après 26 semaines; autres complications locales (n = 5 événements), non résolues après 26 semaines. Un sujet a été atteint d'un cancer du sein non lié à l'implant.

Durée des effets indésirables signalés durant plus de deux semaines chez les sujets contrôles (n = 123 sujets) : bosses au site d'injection plus d'un mois après l'injection (n = 2 événements), la durée varie de 13 semaines jusqu'à non résolus après 26 semaines; enflure persistante ou une rougeur (n = 12 événements), la durée varie de sept semaines jusqu'à non résolus après 26 semaines; sensibilité accrue (n = 1 événement), non résolu après 26 semaines; éruption cutanée et démangeaisons (n = 2 événements), non résolus après 26 semaines; réactions de sensibilisation (n = 4 événements), la durée varie de sept semaines jusqu'à non résolus après 26 semaines; abcès (n = 2 événements), non résolus après 26 semaines; visibilité du site de ponction (n = 1 événement), non résolu après 26 semaines; granulome ou élargissement de l'implant (n = 1 événement), non résolu après 26 semaines; symptômes pseudogrippaux (n = 1 événement), non résolu après 26 semaines. Un sujet est mort d'un accident sans rapport avec l'implant.

Parmi les 391 sujets traités par Bellafill, les événements indésirables rapportés dont l'apparition a eu lieu trois mois ou plus après le traitement ont été une bosse au site d'injection (6), une éruption cutanée et des démangeaisons (3), une réaction de sensibilisation (2), une sensibilité accrue (2), un gonflement et une rougeur persistante (1), un granulome ou une inflammation granulomateuse (1), la pelade (1), la visibilité du site de ponction (1) et une rougeur et des capillaires visibles près de la zone d'injection (1).

Parmi les 123 sujets de contrôle, les événements indésirables rapportés dont l'apparition a eu lieu trois mois ou plus après le traitement ont été un abcès (1), une infection (1), une bosse (1), une réaction acnéiforme (1), des symptômes pseudogrippaux (1), une enflure persistante ou une rougeur (1) et un traumatisme fatal non lié à l'implant (1).

bellafill™

INSTRUCTIONS FOR USE

DESCRIPTION

Bellafill™ is an implant composed of non-resorbable polymethylmethacrylate (PMMA) microspheres, 30 to 50 microns in diameter suspended in a water-based carrier gel comprised of 3.5% bovine collagen, 92.6% buffered, isotonic water for injection, 0.3% lidocaine hydrochloride, 2.7% phosphate buffer, and 0.9% sodium chloride.

INDICATIONS

Bellafill™ is indicated for the correction of nasolabial folds.

CONTRAINDICATIONS

- Bellafill is contraindicated for patients displaying a positive response to the optional Bellafill skin test. Refer to Bellafill Skin Test Instructions for Use for complete instructions for administration and evaluation of the skin test.
- Bellafill is contraindicated for patients with severe allergies manifested by a history of anaphylaxis, or history or presence of multiple severe allergies.
- Bellafill contains lidocaine and is contraindicated for patients with known lidocaine hypersensitivity.
- Bellafill contains bovine collagen and is contraindicated for patients with a history of allergies to any bovine collagen products, including but not limited to injectable collagen, collagen implants, hemostatic sponges, and collagen-based sutures, because these patients are likely to have hypersensitivity to bovine collagen in Bellafill.
- Bellafill is contraindicated for patients undergoing or planning to undergo desensitization injections to meat products, as these injections can contain bovine collagen.
- Bellafill is contraindicated for use in lip augmentation and injection into the vermilion or the wet mucosa of the lip.
- Bellafill should not be used in patients with known susceptibility to keloid formation or hypertrophic scarring.

WARNINGS

- The safety of Bellafill when used within 6 months of collagen, botulinum toxin, or other wrinkle therapies has not been studied.
- At the discretion of the physician, an optional Skin Test may be administered and evaluated prior to injection of Bellafill. Patients demonstrating a positive skin test or 2 equivocal skin tests should not be considered candidates for treatment. Patients demonstrating an anti-bovine collagen serum IgG level outside of the normal range at baseline should not be considered candidates for treatment. Refer to the Bellafill Skin Test Instructions for Use.
- Bellafill must not be implanted into blood vessels. Implantation of Bellafill into dermal vessels may cause vascular occlusion, infarction, or embolic phenomena.
- Use of Bellafill at specific sites in which an active inflammatory process (skin eruptions such as cysts, pimples, rashes, or hives) or infection is present should be deferred until the inflammatory process has been controlled.
- Patients who are using substances that interfere with platelet function or have any condition that reduces coagulation may experience increased bruising or bleeding at injection sites.
- Granulomas, lumps and swelling have been reported in less than 0.01% of Bellafill patients and may form years after injection. Granulomas, lumps, and swelling frequently resolve over time or with treatment.

- The safety of Bellafill for use during pregnancy, in breastfeeding females, or in patients under 18 years has not been established.
- Bellafill is packaged in sealed syringes and cartons. The tip of the syringe is sealed with a tamper evidence cover. Do not use if the seal on the carton or syringe is broken or removed. Do not resterilize.
- The safety of injecting greater amounts than 3.5 cc per treatment site or 8.9 cc overall has not been established.
- Bellafill contains non-resorbable PMMA microspheres. Implantation is permanent and will not be reversed without excision.
- Bellafill contains trace amounts of collagen, bacteriological females, or in patients under 18 years has not been established.
- The safety of Bellafill for use during pregnancy, in breastfeeding females, or in patients under 18 years has not been established.
- The safety of injecting greater amounts than 3.5 cc per treatment site or 8.9 cc overall has not been established.
- As with all transcutaneous procedures, Bellafill injection carries a risk of infection. The usual precautions associated with injectable materials should be followed.
- The use of Bellafill in patients receiving UV light therapy has not been studied.
- The use of Bellafill in patients on immunosuppressive therapy has not been studied.
- Long-term safety and effectiveness of Bellafill beyond one year have not been established.
- After use, treatment syringes and needles may be potential biohazards. Handle appropriately and dispose of in accordance with accepted medical practice and applicable local, state, and federal requirements.
- Bellafill has an opaque, off-white appearance. In the event that the content of a syringe shows signs of separation and/or appears clear (like water), do not use the syringe and notify Suneva Medical immediately at +1-858-550-9999.

ADVERSE EVENTS

All adverse events (AEs), including those attributed and not attributed to treatment, reported in Bellafill or Control subjects at an incidence of 1% or greater in U.S. studies are presented on the following page in descending order according to frequency in the Bellafill group.

TABLE 1. ADVERSE EVENTS REPORTED AT AN INCIDENCE OF 1% OR GREATER IN U.S. CLINICAL TRIALS OF BELLAFILL

Event	Number of Events (Events/Subjects treated, %)		
	Bellafill[1] n = 285	Bellafil[2] n = 106	Bellafil[3] n = 123
Lumpiness at injection area more than one month after injection	13 (4.6)	-	4 (3.3)
Persistent swelling or redness	10 (3.5)	3 (2.8)	13 (10.6)
Increased sensitivity	5 (1.8)	2 (1.9)	-
Rash, itching more than 48 hours after injection	4 (1.4)	-	2 (1.6)
Sensitization reactions	-	-	6 (4.9)
Abscess	-	-	3 (2.4)
Visibility of puncture area	-	-	2 (1.6)

[1] 128 Bellafill subjects in the controlled study and 157 subjects in an open label study, who were followed for 1 year after implantation.
[2] 106 Control subjects who received Bellafill in the cross-over arm of the controlled study and were followed for 6 months after implantation.
[3] 123 subjects who received the Control treatment in the controlled study and were followed for 6 months after implantation.
[4] The Control treatment in the study was a commercially available collagen implant (Zyplast®).

Among the 391 subjects treated with Bellafill, adverse events with reported onset dates 3 months or more after treatment were lumpiness at the injection site (6), rash and itching (3), sensitization reaction (2), increased sensitivity (2), persistent swelling and redness (1), granuloma or granulomatous inflammation (1), alopecia areata (1), visibility of the puncture site (1), and redness and visible capillaries near the area of injection (1).

Among the 123 Control subjects, adverse events with reported onset dates 3 months or more after treatment were abscess (1), infection (1), lumpiness (1), acneiform reaction (1), flu-like symptoms (1), persistent swelling or redness (1), and trauma fatality not related to the implant (1).

POTENTIAL ADVERSE EVENTS

Clinical experience with similar products used outside United States suggest that the following adverse events that did not occur in U.S. clinical trials might occur: hypersensitivity to bovine collagen, severe anaphylaxis reaction, drainage of fluid from the injection site, and nodule formation requiring excision or drug treatment.

The following is a summary of the reported duration of adverse events lasting longer than 2 weeks in Bellafill subjects (N=391 subjects) in U.S. studies: lumpiness at 4 weeks to unresolved at 26 weeks; persistent swelling or redness (n=8 events), duration varied from 5 weeks to unresolved at 26 weeks; increased sensitivity (n=7 events), duration varied from 4 weeks to unresolved at 26 weeks; rash and itching (n=2 events), duration varied from 19 weeks to unresolved at 26 weeks; visibility of the puncture site (n=1 event), duration was unresolved at 26 weeks; granuloma or enlargement of the implant (n=4 events), duration varied from 10 weeks to unresolved at 26 weeks; other local complications (n=5 events), duration was unresolved at 26 weeks. One subject suffered from breast cancer unrelated to the implant.

Reported duration of adverse events lasting longer than 2 weeks in control subjects (n=123 subjects): lumpiness at injection site more than 1 month after injection (n=2 events), duration varied from 13 weeks to unresolved at 26 weeks; persistent swelling or redness (n=12 events), duration varied from 7 weeks to unresolved at 26 weeks; increased sensitivity (n=2 events), duration was unresolved at 26 weeks; sensitization reactions (n=4 events), duration varied from 10 weeks to unresolved at 26 weeks; rash and itching (n=2 events), duration was unresolved at 26 weeks; visibility of the puncture site (n=1 event), duration was unresolved at 26 weeks; granuloma or enlargement of the implant (n=1 event), duration was unresolved at 26 weeks. One subject suffered from breast cancer unrelated to the implant.

Among the 391 subjects treated with Bellafill, adverse events with reported onset dates 3 months or more after treatment were lumpiness at the injection site (6), rash and itching (3), sensitization reaction (2), increased sensitivity (2), persistent swelling and redness (1), granuloma or granulomatous inflammation (1), alopecia areata (1), visibility of the puncture site (1), and redness and visible capillaries near the area of injection (1).

For Control subjects, local adverse events reported at an incidence of less than 1%, whether or not they were determined to be related to the implant, were increased sensitivity, flu-like symptoms, granuloma or enlargement of the implant, infection, and anesthesia reaction. One subject died of trauma unrelated to the implant.

bellafill™

MODE D'EMPLOI

DESCRIPTION

Bellafill est un implant composé de microsphères de polyméthacrylate de méthyle (PMMA) non résorbable de 30 à 50 microns de diamètre en suspension dans un gel porteur à base d'eau composé à 3,5 % de collagène bovin, à 92,6 % d'eau isotonique tamponnée pour injection, à 0,3 % de chlorhydrate de lidocaïne, à 2,7 % de tampon phosphate et à 0,9 % de chlorure de sodium.

INDICATIONS

Bellafill[MD] est indiqué pour la correction des sillons nasogéniens.

CONTRE-INDICATIONS

- Bellafill est contre-indiqué pour les patients affichant une réponse positive au test cutané optionnel de Bellafill. Reportez-vous aux instructions d'utilisation du test cutané optionnel de Bellafill pour des instructions complètes concernant l'administration et l'évaluation du test cutané.
- Bellafill est contre-indiqué pour les patients souffrant d'allergies graves qui se sont manifestées par des antécédents d'anaphylaxie ou de multiples allergies graves.
- Bellafill contient de la lidocaïne et est contre-indiqué pour les patients qui présentent une hypersensibilité connue à la lidocaïne.
- Bellafill contient du collagène bovin et est contre-indiqué pour les patients ayant des antécédents d'allergies aux produits de collagène bovin, y compris, mais non limité au collagène injectable, aux implants de collagène, aux éponges hémostatiques et aux sutures à base de collagène, car ces patients sont susceptibles d'avoir une hypersensibilité au collagène bovin contenu dans Bellafill.
- Bellafill est contre-indiqué pour les patients subissant ou prévoyant subir des injections de désensibilisation aux produits carnés étant donné que ces injections peuvent contenir du collagène bovin.
- Bellafill est contre-indiqué pour un usage destiné à l'augmentation des lèvres et à l'injection dans le vermillon ou dans la muqueuse humide de la lèvre.
- Bellafill ne doit pas être utilisé chez les patients qui présentent une sensibilité connue à la formation de chéloïdes ou de cicatrices hypertrophiques.

U.S. CLINICAL TRIALS

a) Controlled Trial

A prospective, multi-center, double-masked, randomized trial compared Bellafill and a commercially available collagen implant for the treatment of soft tissue defects of the face. A total of 251 (ie, 128 Bellafill and 123 Control) subjects were enrolled and the nasolabial folds of 212 (ie, 108 Bellafill and 104 Control) subjects were treated.

The primary effectiveness endpoint was a comparison of the cosmetic correction provided by Bellafill and Control treatments at the end of a 6-month period after injection, evaluated by means of a validated Facial Fold Assessment Scale (FFA Scale) using standardized photographs as reference. The numerical values for the FFA Scale were: zero—no folds; one—folds just perceptible (ie, ~0.1 mm); two—shallow folds with some defined edges (ie, ~0.2 mm); three—moderately deep folds with some well-defined edges (ie, ~0.5 mm); four—deep folds with most edges well-defined and some redundant folds (ie, ~1.0 mm) and five—very deep folds with most edges well-defined and some redundant folds (ie, ~2.0 mm). Comparisons to the reference photos were made at pre-treatment and at each follow-up visit. Safety was evaluated by comparing the incidence and severity of clinical events during and for 12 months after treatment completion.

Subject and Baseline Characteristics are presented in Table 2.

TABLE 2. SUBJECT AND BASELINE CHARACTERISTICS

Demographics		Bellafill (n = 128)	Control (n = 123)
Gender			
	Male	11 (8.6 %)	11 (8.9 %)
	Female	117 (91.4 %)	112 (91.1 %)
Age, years			
	Mean	53.2	51.2
	Range	28 – 82	29 – 78
Ethnicity			
	Caucasian	100 (78.1 %)	101 (82.1 %)
	Hispanic	21 (16.4 %)	20 (16.3 %)
	Asian	1 (0.8 %)	1 (0.8 %)
	Other[1]	6 (4.7 %)	1 (0.8 %)
Facial Area Treated			
	Nasolabial Folds	108 (84.4 %)	104 (84.6 %)
Wrinkle Severity		Mean Value	Mean Value
	Nasolabial Folds[2]	1.74	1.45

1. "Other" ethnicities, as reported by Bellafill subjects, were Mexican/Greek/English, Italian, Hispanic/Irish, American Indian, Native American, Middle Eastern. "Other" ethnicity, as reported by a Control subject, was Persian.
2. Subjects in the Bellafill treated group had a higher baseline fold severity than those in the Control group. The difference was statistically significant (p=0.039).

RESULTS

The mean improvement in nasolabial wrinkle severity, as characterized by the masked observers, for subjects from before treatment to 6 months after completion of treatment was Bellafill—0.77 points, and Control—0.00 points. The difference was statistically significant (p=<0.001).

ADDITIONAL ANALYSIS

At 1 month after treatment, 0.75 points (Bellafill) and 0.74 points (Control) differences from baseline for nasolabial fold wrinkle severity were recorded. At 3 months after treatment, differences of 0.81 points (Bellafill) and 0.15 points (Control) were determined for nasolabial folds. At 12 months after treatment, a nasolabial wrinkle severity difference of 0.98 points (compared to baseline) was recorded for Bellafill subjects. No assessment of nasolabial fold wrinkle severity was performed at 12 months after treatment for Control subjects.

The number of treatment sessions and volumes administered in nasolabial folds over the course of the study are displayed in Tables 3 and 4, respectively.

TABLE 3. MEAN NUMBER OF TREATMENT SESSIONS PER PRODUCT

Treatment Area	Artefill	Control
Nasolabial Folds	2.28 (n = 108)	2.18 (n = 104)

TABLE 4. MEAN VOLUME OF PRODUCT USED PER SIDE (LEFT/RIGHT)

Treatment Area	Artefill	Control (cc)
Nasolabial Folds	0.82 (n=108)	1.46 (n=104)

b) Open Label Study

This open label, single-arm, multi-center study assessed the safety of Bellafill injections for the correction of soft tissue defects of the face. 157 subjects were enrolled and monitored at 3, 6, and 12 months post-treatment. 126/157 (80.2%) subjects completed the 1-year study. The safety data collected in this study were included in Table 1.

c) Collagen Immunoreactivity

The immunoreactivity of the collagen component was evaluated in the randomized study. All patients were required to have a skin test prior to being considered for injection with Bellafill. In this trial, 128 patients received Bellafill Skin Test as their first injection. The 123 patients in the control group received skin tests with the control collagen. Of the 123 patients in the control group, 106 patients received the Bellafill skin test after 6 months when they decided to receive Bellafill in the cross-over portion of the study.

Results of the skin tests – In the randomized study there were no positive skin tests in the 128 patients first randomized to receive Bellafill treatment or the 106 control patients who elected to receive Bellafill injections in the cross-over cohort. Of the 141 patients who received the collagen control skin test, 6 had a positive skin test and were excluded from the study.

Serum IgG – In the randomized study 4 Bellafill and 2 control patients were not treated because they displayed abnormal baseline serum IgG levels against collagen during screening. One subject in the Bellafill group transitioned from a normal IgG level before administration of the skin test to a value above the normal range at 1 month after treatment. This patient's IgG levels returned to the normal range by 3 months after treatment.

INDIVIDUALIZATION OF TREATMENT

A complete medical history should be obtained to determine whether the patient is an appropriate candidate for treatment with Bellafill.

HOW SUPPLIED

Bellafill is an aseptic product that is required to pass a USP sterility test before release. It is supplied in a sealed tray containing individual treatment syringes with sterile needles for single patient use, packaged in a box. Each syringe contains: 20% polymethylmethacrylate beads and 80% bovine collagen solution containing 3.5% bovine collagen, 2.7% phosphate buffer, 0.9% sodium chloride, 0.3% lidocaine hydrochloride, and 92.6% water for injection.

The tray lid and tip of each individual syringe is sealed with a tamper evidence cover. Do not use if the tamper evidence cover is broken or removed. Do not resterilize.

IMMUNOGENICITY TEST PROCEDURE (optional)

Four (4) weeks prior to treatment, physicians may choose to give patients a 0.1 cc test injection of collagen intradermally in the volar forearm, to determine a patient's sensitivity to the treatment material. For a complete discussion of the optional Bellafill Skin Test, refer to the Instructions for Use supplied with test syringes.

TEST INTERPRETATION

The patient should observe the test site daily during the 4-week test period and notify the physician immediately if any effects indicative of a positive or equivocal response are observed or if systemic effects are experienced. A Bellafill Skin Test Results Card may be provided to the patient at the time of the skin test to help the patient assess the test site.

POSITIVE RESPONSE

A positive response consists of erythema of any degree, induration, tenderness, and swelling, with or without pruritus, which can appear immediately following implantation and persists for more than 24 hours or appears more than 24 hours following implantation.

EQUIVOCAL RESPONSE

An equivocal response is one in which there is no localized skin reaction, but the patient does elicit a possible systemic reaction such as a rash, arthralgia (aching joints), or myalgia (aching muscles) that occurs at any time during the 4-week observation period. If an equivocal response is observed, a second injection in the opposite arm should be considered, with observation for an additional 4 weeks. Patients demonstrating a positive or equivocal response in this second test should not be treated.

DIRECTIONS FOR USE

Bellafill is indicated for the correction of nasolabial folds.

1. Prior to treatment with Bellafill, the physician may choose to use the optional Bellafill Skin Test. If used, the results of the skin test must be carefully evaluated; the patient must not have a response to the optional Bellafill Skin Test. For a complete discussion of the Bellafill Skin Test, refer to the Instructions for Use supplied with skin test syringes.
2. Prior to treatment with Bellafill, the patient should be fully informed of the indications, contraindications, warnings, precautions, treatment responses, adverse reactions, and method of administration. Patients also should be advised that supplemental touch-up treatments might be required to achieve correction.
3. A complete medical history should be obtained to determine whether the patient is an appropriate candidate for treatment with Bellafill.
4. The patient's soft tissue contour deficiencies should be characterized with regard to etiology, distension, stress at the site, and depth of lesion. Pre-treatment photographs are recommended.
5. The Bellafill syringe must be brought to room temperature before injection.
6. After ensuring that the patient has thoroughly washed the treatment area with soap and water, the area should be swabbed with alcohol or other antiseptic.
7. Bellafill is implanted through a 26 g needle. Best results with Bellafill are achieved in defects requiring deep dermal implant placement and not into the subcutaneous fat. The rate and degree of subsidence of correction in the implanted area varies with patient, treatment site, and plane of implant placement. Correction should be conservative during initial treatment.
8. Before injecting the patient, depress the syringe plunger until Bellafill is visible at the tip of the needle.
9. The best cosmetic result can be achieved by moving the needle back and forth 2 to 3 times beneath each skin fold being treated while maintaining constant pressure throughout the implantation procedure (tunneling technique). The injection pressure is correct if the implant flows slowly and evenly, without great exertion. This technique results in subdermal strands, which form a support structure beneath the wrinkle to prevent further wrinkling.
10. If needles become occluded or dull during a treatment session, replacement may be necessary.
11. Gentle pressure on the skin with the fingertips may facilitate even distribution of Bellafill immediately after implant placement.
12. Successive implantations at intervals of 2 or more weeks may be necessary to achieve the desired level of correction.
13. The area and the borders of Bellafill injection should be recorded on an illustration of a face for later comparison.
14. The physician should instruct the patient to report to him or her any evidence of adverse texture change in the surrounding implantation site. Other problems possibly associated with the use of Bellafill should be promptly brought to the attention of the physician.
15. The syringe and any unused material should be discarded after a single treatment visit.
16. Correction should be limited to no more than 100% of the skin defect during treatment. One to two touch-up implantations at intervals of at least 2 weeks may be required to achieve the desired effect. The interval at which touch-up implantations are needed depends on the nature of the defect, the amount of implant injected, the site of placement, and the dynamics at the corrected sites.

STORAGE DIRECTIONS

Bellafill should be stored at standard domestic refrigerator temperatures. DO NOT FREEZE.

Bellafill has an off-white appearance. In the event that the content of a syringe shows signs of separation and/or is clear (like water), do not use the syringe and notify Suneva Medical immediately, call +1-858-550-9999.

PATIENT COUNSELING

Bellafill Patient Label is available by contacting Suneva Medical. Patients should be told that more than one treatment session might be required to achieve the desired correction.

To place an order, contact Suneva Medical, Inc. or your local representative. Call +1-858-550-9999. Orders may also be sent by fax to +1-858-550-9997 or e-mail to orders@sunevamedical.com.

Caution: Federal Law restricts this device to physician use only.

.

SUNEVA MEDICAL, INC.

5870 Pacific Center Blvd.
San Diego, CA 92121
United States of America

Phone +1-858-550-9999
Fax +1-858-550-9997
customersupport@sunevamedical.com
www.sunevamedical.com
www.bellafill.com

7145REV00(06/29/2011)
©2011 Suneva Medical, Inc.